

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 2 月 20 日 (20.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/013611 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 47/32,
31/48, 31/4985, A61P 25/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08165

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 9 日 (09.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-243787 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製
薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.,
INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 鳥栖市 田代大官町
4 0 8 番地 Saga (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 寺原 孝

明 (TERAHARA, Takaaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨
城県 つくば市 観音台 1-25-11 久光製薬株
式会社内 Ibaraki (JP). 間 和之助 (AIDA, Kazuno-
suke) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台
1-25-11 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 肥
後 成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城
県 つくば市 観音台 1-25-11 久光製薬株式会
社内 Ibaraki (JP). 佐藤 秀次 (SATO, Shuji) [JP/JP]; 〒
305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1-25-11 久光
製薬株式会社内 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 葛和 清司 (KUZUWA, Kiyoshi); 〒160-0003 東
京都 新宿区 本塩町 1 9 番地 A O I ビル 葛和国際特
許事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,

[続葉有]

(54) Title: PERCUTANEOUS ABSORPTION PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 経皮吸収型製剤

(57) Abstract: It is intended to provide external preparations for percutaneous application and compositions therefor whereby a hardly soluble chemical such as a chemical having an ergoline skeleton can be efficiently absorbed via the skin into the blood under circulation while avoiding side effects on the digestive system observed in case of oral administration or side effects on the central system caused by a rapid increase in the concentration in the blood and a high adhesiveness to the skin can be established. This object can be established by compositions characterized by containing a copolymer having N-vinyl-2-pyrrolidone as one of its constituents and percutaneous absorption preparations characterized by having a drug-containing adhesive layer containing such a composition and a support layer.

(57) 要約:

本発明は、エルゴリン骨格を持つ薬剤などの難溶性の薬剤が、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収されるとともに、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避し、さらに、皮膚に対する付着性にも優れた、経皮適用を目的とする外用製剤およびそのための組成物の提供を目的とした、N-ビニル-2-ピロリドンを含む成分とする共重合体を含むことを特徴とする組成物、およびそれを含む薬物含有粘着層ならびに支持体層を含むことを特徴とする、経皮吸収型製剤によって、上記目的は達成される。



TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

経皮吸収型製剤

技術分野

本発明はベルゴリド、プロモクリプチンおよびリスリド等に代表されるエルゴリン骨格を持つ薬剤などの難溶性の薬剤を経皮吸収させるためのデバイスとしての、N-ビニル-2-ピロリドンを含む共重合体を基剤として含む組成物、および該組成物を粘着層に用いることにより、前記薬剤の皮膚透過性を向上せしめる経皮吸収型製剤に関する。

背景技術

ベルゴリド、プロモクリプチンおよびリスリド等に代表されるエルゴリン骨格を持つ薬剤はドーパミン作動性があり、パーキンソン病患者に、単独治療またはレボドパとの組み合わせ治療に用いられている。現在医療現場で使用されているこれらの製剤は経口剤であり、薬剤及びパーキンソン病患者の持つ特徴等から以下の問題点がある。

- a) 消化管のドーパミン様作用により、消化管に対する副作用が多い。
- b) 肝臓での初回通過効果を受けやすく、生物学的利用能が低い。
- c) パーキンソン病患者は消化器機能が低下している場合が多く、経口投与での薬物吸収が低下する場合がある。

これらの問題点を解決する手段として、幾つかの経皮吸収製剤が提案されている。例えば、ベルゴリドに関しては、特開平6-9379には治療用物質投与のための滴定可能な経皮パッチ剤型が提案されており、それを適用し得る薬剤としてベルゴリドが示されている。特表平11-507361にはベルゴリドの経皮吸収製剤が提案されており、それによって達成される皮膚透過速度並びに透過促進剤が記載されている。特表2000-514053にはベルゴリドまたは他の薬剤との配合した経皮吸収製剤が提案されている。WO99/59558にはベルゴリドを含有するリザーバー型の経皮吸収製剤が提案されて

いる。またリスリドに関しては、特表平4-506958にはリスリドの経皮投与製剤が提案されており、それに適した吸収促進剤が記載されている。

しかしながら、これらの経皮吸収製剤では前記した経口剤の問題は解決されているものの、皮膚刺激性、薬物及び製剤の安定性、製剤の物性の面についての具体的な記述は無く、実際に臨床の場で使用されているベルゴリドやリスリドの経皮吸収製剤は未だ開発されていない。その理由の一つとして、エルゴリン骨格を持つ薬剤の、一般的に経皮吸収に用いられる基剤に対する溶解性が非常に低いことが挙げられる。

そのため、実用に供し得る、エルゴリン骨格を持つ薬剤などの基剤に対する溶解性が低い薬剤投与のための経皮吸収製剤の開発が望まれている。

したがって、本発明の課題は、エルゴリン骨格を持つ薬剤などの難溶性の薬剤が、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収されるとともに、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避し、さらに、皮膚に対する付着性にも優れた、経皮適用を目的とする外用製剤およびそのための組成物を提供することにある。

発明の開示

本発明の発明者らは、上記課題に鑑み鋭意研究を進めた結果、エルゴリン骨格を持つ薬剤などの難溶性の薬剤を、該薬剤の溶解性が極めて高い溶媒に溶解せしめた基剤を用いることによって、該薬剤の皮膚透過性が著しく向上することに着目し、特定の成分を有する共重合体を溶媒として含む組成物を見出すことによって、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、N-ビニル-2-ピロリドンを含む共重合体を1成分とする共重合体を含むことを特徴とする、薬剤の経皮吸収を促進する組成物に関する。

さらに、本発明は、N-ビニル-2-ピロリドンを含む共重合体を1成分とする共重合体を含むことを特徴とする、薬剤がエルゴリン骨格を有する薬剤であること特徴とする前記組成物に関する。

また、本発明は、共重合体が(メタ)アクリル酸誘導体とN-ビニル-2-ピロリドンとの共重合体であることを特徴とする、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、(メタ) アクリル酸誘導体が、アクリル酸－２－エチルヘキシルであることを特徴とする、前記組成物に関する。

また、本発明は、(メタ) アクリル酸誘導体が、アクリル酸－２－エチルヘキシルおよびジメタアクリル酸－１，６－ヘキサングリコールであることを特徴とする、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、エルゴリン骨格を持つ薬剤が、ベルゴリドおよび／またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、前記組成物に関する。

また、本発明は、ベルゴリドの酸付加塩が、メシル酸ベルゴリドであることを特徴とする、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、エルゴリン骨格を持つ薬剤が、プロモクリプチンおよび／またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、前記組成物に関する。

また、本発明は、プロモクリプチンの酸付加塩がメシル酸プロモクリプチンであることを特徴とする、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、有機酸および／またはその化学的に許容可能な塩を少なくとも１種含むことを特徴とする、前記組成物に関する。

また、本発明は、有機酸が酢酸、プロピオン酸、乳酸またはサリチル酸であることを特徴とする、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、有機酸が酢酸または乳酸であることを特徴とする、前記組成物に関する。

また、本発明は、前記いずれかの組成物を含む薬物含有粘着層および支持体層を含むことを特徴とする、経皮吸収型製剤に関する。

本発明による組成物に酢酸、プロピオン酸、乳酸およびサリチル酸および／またはそれら酸性物質の化学的に許容される塩の中から少なくとも１種を含有させることによって、薬剤の皮膚透過効果はさらに向上し、より高い薬剤の経皮吸収が達成されるので好ましい。

本発明の組成物は、皮膚刺激性がなく、難溶性薬剤でも溶解させることができる。したがって、該組成物を用いることによって、皮膚刺激性がなく、薬物

及び製剤の安定性および製剤の物性に問題がない、難溶性薬剤を含む製剤を作ることができる。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の経皮吸収型製剤の構成の例である。

発明を実施するための形態

本発明の組成物を貼付剤および塗付剤に適用することにより、経皮吸収型製剤を作ることができる。

以下、本発明の貼付製剤の粘着層中の組成および形態に関して説明する。本発明で用いられる経皮吸収型製剤とは、図 1 に示されるような薬物を含有する粘着層およびその背面の支持体からなる形態が好ましい。その粘着層は少なくとも 12 時間以上皮膚表面に、治療上有効な面積を維持できるだけの粘着力を有する。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される薬物としては、難溶性であって経皮吸収され、かつエルゴリン骨格を持つ薬物であれば特にその種に限定はないが、例えば、メシル酸ベルゴリド、メシル酸ブロモクリプチンおよびマレイン酸リスリドが挙げられる。

なおこれらの薬剤は単独で用いても 2 種類以上併用してもよく、分子型、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付製剤としての十分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性を考慮して、粘着層の組成全体の質量に基づいて、0.1 ～ 50 質量%の量で配合されることができる。

本発明の製剤の粘着層において使用される N-ビニル-2-ピロリドン を 1 成分とする共重合体としては、N-ビニル-2-ピロリドン を 1 成分に他のモノマーと共重合させた高分子であれば特にその種に限定はないが、アクリル酸誘導体との共重合体が好適に用いられる。例としては、医薬品添加物事典 2000（日本医薬品添加剤協会編集）に粘着剤として収載されているアクリル酸 2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液（積水化学社製）に含まれる高分子（TSR）およびジメタアクリル酸-1，6-ヘキサングリコール

との共重合体が挙げられる。

本発明の製剤における粘着層には、アクリル系高分子またはゴム系の高分子を用いることができる。

アクリル系高分子としては、2-エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ブチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレートおよび2-エチルヘキシルメタアクリレート等に代表される（メタ）アクリル酸誘導体を少なくとも一種含有させて共重合したものであれば特にその限定は無いが、例えば、医薬品添加物事典2000（日本医薬品添加剤協会編集）に粘着剤として収載されているアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン、アクリル樹脂アルカノールアミン液に含有するアクリル系高分子等の粘着剤、DURO-TAK アクリル粘着剤シリーズ（ナショナルスターチアンドケミカル社製）およびオイドラギットシリーズ（樋口商会）等が使用出来る。また、前述したTSRの様にN-ビニル-2-ピロリドンを既に1成分として含有する粘着剤も基剤として当然使用できる。

ゴム系の高分子としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（以下、SISと略記する。）、イソプレンゴム、ポリイソブチレン（以下、PIBと略記する。）、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合（以下、SBSと略記する。）、スチレン-ブタジエンゴム（以下、SBRと略記する。）およびポリシロキサン等が挙げられ、その中で、SISとPIBが好ましく、特にSISが好ましい。

このような疎水性高分子は2種以上混合して使用しても良く、これら高分子の組成全体の質量に基づく配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、10～90質量%、好ましくは30～90質量%、さらに好ましくは30～70質量%の量であることができる。

本発明において、薬物の形態が化学的に許容される酸付加塩の場合は粘着層中にさらに有機酸を含有させることが望まれ、使用される有機酸としては、脂

肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ビルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カルボン酸（例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（例えば、N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸（以下、「H E P E S」と略記する）等）およびコール酸誘導体（例えば、デヒドロコール酸等）を挙げることができ、その中でも酢酸、プロピオン酸、乳酸およびサリチル酸が好ましく、特に酢酸が好ましい。また、これらの有機酸は、その塩または塩との混合物を用いてもよい。

これらの有機酸は、貼付製剤としての十分な透過量及び皮膚への刺激性を考慮すると、粘着層の組成全体の質量に基づいて、0.01 ~ 20 質量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.1 ~ 15 質量%、特に好ましくは 0.1 ~ 10 質量%の量で配合されることができる。

本発明の製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでも良く、例えば炭素鎖数 6 ~ 20 の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、アミド、またはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル（以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい）、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン（Azone）、エイゾン（Azone）誘導体、ピロチオデカン、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Span系）、ポリソルベート系（Tween系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（HCO系）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類および植物油等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン

酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカンおよびオリーブ油が好ましく、特にラウリルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテルおよびピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は2種以上混合して使用しても良く、貼付製剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の質量に基づいて、0.01 ~ 20 質量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.05 ~ 10 質量%、特に好ましくは、0.1 ~ 5 質量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層には可塑剤を含有させてもよく、使用され得る可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ヒマシ油、トール油、ラッカ

セイ油)、シリコンオイル、二塩基酸エステル(例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等)、液状ゴム(例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム)、液状脂肪酸エステル類(ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル)、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチルおよびクロタミトン等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチルおよびラウリン酸ヘキシルが好ましい。

これらの成分は2種以上混合して使用しても良く、このような可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、十分な透過性及び貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して合計で、10～70質量%、好ましくは10～60質量%、さらに好ましくは10～50質量%であることができる。

本発明の経皮吸収型製剤における粘着層には、十分な粘着力が不足している場合に粘着付与樹脂を含有させてもよく、使用され得る粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体(例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステルおよびロジンのペンタエリストールエステル等)、脂環族飽和炭化水素樹脂(例えばアルコンP100、荒川化学工業製)、脂肪族系炭化水素樹脂(例えばクイントンB170、日本ゼオン製)、テルペン樹脂(例えばクリアロンP-125、ヤスハラケミカル製)およびマレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂およびテルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付剤としての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、5～70質量%、好ましくは5～60質量%、さらに好ましくは10～50質量%であることができる。

また、必要であれば、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を用いることができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシ

アニソール等が望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤および金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルおよびパラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体およびジオキサン誘導体等が望ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤および紫外線吸収剤は、合計で、貼付製剤の粘着層の組成全体の質量に基づいて、好ましくは 10 質量%以下、さらに好ましくは 5 質量%以下、特に好ましくは 2 質量%以下の量で配合されることができる。

上記したような組成を有する薬物含有粘着層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗工後、支持体又は離型紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離型紙と張り合わせ本剤を得る。

図 1 の支持体層には、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができ、例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートおよびアルミニウムシート等、またはそれらの複合素材から選択される。

実施例

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱し

ない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例において、「%」は、全て質量%を意味するものとする。

実施例 1

S I S	1 5 . 0 %
T S R	1 5 . 0 %
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン P 1 0 0）	3 5 . 0 %
流動パラフィン	1 6 . 0 %
酢酸ナトリウム	3 . 0 %
酢酸	2 . 0 %
ソルビタンモノラウレート	5 . 0 %
メシル酸ベルゴリド	9 . 0 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、メシル酸ベルゴリド、ソルビタンモノラウレート、流動パラフィン、酢酸ナトリウム及び酢酸を乳鉢に取りよく粉碎混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。それを離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

実施例 2

S I S	1 4 . 0 %
T S R	6 . 0 %
水添ロジンエステル	4 0 . 0 %
酢酸ナトリウム	5 . 0 %
流動パラフィン	2 5 . 0 %
ラウリン酸ジエタノールアミド	5 . 0 %
メシル酸ベルゴリド	5 . 0 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、メシル酸ベルゴリド、酢酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミドおよび流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエン・酢酸エチル

混合溶媒に溶解した残りの成分と混合する。それを離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

実施例 3

S I S	15.0%
T S R	20.0%
脂環族飽和炭化水素樹脂	39.0%
セバシン酸ジエチル	14.0%
乳酸	6.0%
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	3.0%
メシル酸ブロモクリプチン	3.0%
全量	100.0%

予め、メシル酸ブロモクリプチン、乳酸、ポリオキシエチレンラウリルエーテルおよび流動パラフィンとを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

実施例 4

T S R	64.0%
セバシン酸ジエチル	20.0%
酢酸	5.0%
酢酸ナトリウム	2.0%
ラウリン酸ジエタノールアミド	3.0%
メシル酸ベルゴリド	6.0%
全量	100.0%

予め、メシル酸ベルゴリド、酢酸、酢酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミドおよびミリスチン酸イソプロピルとを乳鉢に取りよく混合した後、T S R 酢酸エチル溶液と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

実施例 5

T S R	68.0%
ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
乳酸	6.0%
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	3.0%
メシル酸プロモクリプチン	3.0%
全量	100.0%

予め、メシル酸ベルゴリド、酢酸、酢酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミドおよびミリスチン酸イソプロピルを乳鉢に取りよく混合した後、T S R 酢酸エチル溶液と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例

比較例 1～3

T S R の代わりに P I B を用いる以外は、他の成分及び試作工程は実施例 1～3 と同じとした。

比較例 4、5

T S R の代わりに N-ビニル-2-ピロリドン成分としない D u r o - T a k 387-2287 を用いる以外は、他の成分及び試作工程は実施例 1～3 と同じとした。

ヘアレスマウス皮膚透過試験

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、37℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセル（5 cm²）に装着した。角質層側に実施例 1～5 並びに比較例 1～5 において得られた製剤を貼付し、レセプター層に生理食塩水を用い、5 ml/時間（hr）の速さで 1 時間毎に 18 時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレセプター溶液は、流量を正確に

測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間当たりの透過速度を算出し、定常状態での単位面積当たりの皮膚透過速度を決定した。結果を表1に示す。使用した機器は以下のとおりである。

フロースルーセル

名 称：Penetration Cell

製造者：Laboratory Glass Apparatus Inc

サンプリング装置

名 称：Retriever I V フラクションコレクター

製造者：ISCO Inc.

温水循環装置

名 称：Riko THERMOSTAT

製造者：理工科学産業（株）

製剤物性試験

実施例1～5及び比較例1～5で得られた製剤を、粘着力をプローブタックテスター及びピール測定機により、凝集力をクリープ測定機を用いて測定した。また、糸引きや溶液成分の滲みだし等は肉眼で判断した。その結果、製剤物性に問題無いものを○、問題あるものを×として評価した。その結果を表1に示す。

表 1

	薬物皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)	製剤物性
実施例 1	3.5	O
実施例 2	6.5	O
実施例 3	3.5	O
実施例 4	3.8	O
実施例 5	2.8	O
比較例 1	2.5	O
比較例 2	3.5	x
比較例 3	1.2	x
比較例 4	1.2	O
比較例 5	0.5	O

表 1 に示される結果から明らかであるように、本発明の各実施例において得られた製剤は、各比較例において得られた製剤に比べて、薬物皮膚透過速度が著しく高く、製剤物性も実用に充分耐えられることが解った。

産業上の利用可能性

本発明の組成物は、皮膚刺激性がなく、難溶性薬剤でも溶解させることができる。したがって、該組成物を用いることによって、皮膚刺激性がなく、薬物及び製剤の安定性および製剤の物性に問題がない、難溶性薬剤を含む製剤を作ることができる。

例えば、本発明の貼付製剤によれば、薬物を、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収させることができる。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。さらに、皮膚に対する付着性も良く、経皮適用を目的とする外用製剤としてとくに有効である。したがって、本発明は、難溶性薬剤を有効成分として含む外用製剤の製造業および関連産業において、より有効かつ低コストな製剤の製造を可能にするものである。

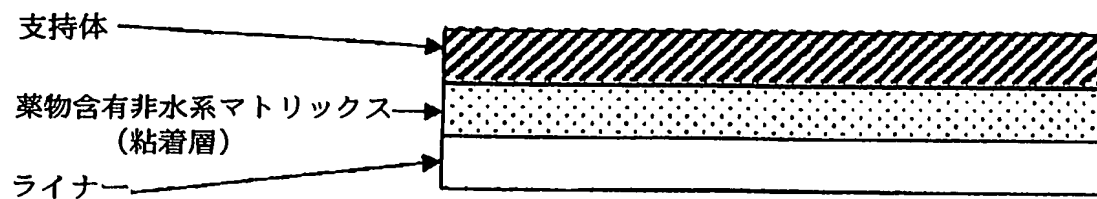
請 求 の 範 囲

1. N-ビニル-2-ピロリドンを含むことを特徴とする、薬剤の経皮吸収を促進する組成物。
2. N-ビニル-2-ピロリドンを含むことを特徴とする、薬剤がエルゴリン骨格を有する薬剤であること特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。
3. 共重合体が、(メタ) アクリル酸誘導体とN-ビニル-2-ピロリドンとの共重合体であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。
4. (メタ) アクリル酸誘導体が、アクリル酸-2-エチルヘキシルであることを特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。
5. (メタ) アクリル酸誘導体が、アクリル酸-2-エチルヘキシルおよびジメタアクリル酸-1, 6-ヘキサングリコールであることを特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。
6. エルゴリン骨格を持つ薬剤が、ベルゴリドおよび/またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。
7. ベルゴリドの酸付加塩が、メシル酸ベルゴリドであることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。
8. エルゴリン骨格を持つ薬剤が、プロモクリプチンおよび/またはその化学的に許容可能な酸付加塩であることを特徴とする、請求項 2 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。
9. プロモクリプチンの酸付加塩がメシル酸プロモクリプチンであることを特徴とする、請求項 8 に記載の組成物。
10. 有機酸および/またはその化学的に許容可能な塩を少なくとも 1 種含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。
11. 有機酸が酢酸、プロピオン酸、乳酸またはサリチル酸であることを特徴とする、請求項 10 に記載の組成物。
12. 有機酸が酢酸または乳酸であることを特徴とする、請求項 11 に記載の

組成物。

13. 請求項1～12のいずれかに記載の組成物を含む薬物含有粘着層および支持体層を含むことを特徴とする、経皮吸収型製剤。

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/32, 31/48, 31/4985, A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/32, 31/48, 31/4985, A61P25/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 11-5962 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 12 January, 1999 (12.01.99), Particularly, claims; Par. Nos. [0007], [0038], [0058]-[0059]; (Family: none)	1-5, 8-10, 13 6, 7, 11, 12
X Y	JP 2000-44904 A (Nitto Denko Corp.), 15 February, 2000 (15.02.00), Particularly, claims; Par. Nos. [0005], [0045]-[0049], [0031] (Family: none)	1, 3-5, 10, 13 2, 6-9, 11, 12
X Y	JP 11-12167 A (Nitto Denko Corp.), 19 January, 1999 (19.01.99), Particularly, claims; Par. Nos. [0001], [0020], [0026], [0040], [0046] (Family: none)	1, 3-5, 10, 13 2, 6-9, 11, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 October, 2002 (18.10.02)

Date of mailing of the international search report
05 November, 2002 (05.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08165

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 913158 A1 (PERMATEC TECHNOLOGIE AG), 06 May, 1999 (06.05.99), Particularly, Par. No. [0044]; page 7, line 27; claims & JP 11-152224 A & US 6231885 B1	2,6-10
Y	JP 8-143458 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 04 June, 1996 (04.06.96), Particularly, claims (Family: none)	10-12
Y	JP 9-110681 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 28 April, 1997 (28.04.97), Particularly, claims (Family: none)	10-12
Y	JP 9-301854 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Particularly, Par. No. [0003] (Family: none)	10-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/32, 31/48, 31/4985, A61P25/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/32, 31/48, 31/4985, A61P25/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 11-5962 A (積水化学工業株式会社) 1999.01.12, 特に【特許請求の範囲】、第【0007】段落、第【0038】段落、第【0058】～【0059】段落 (ファミリーなし)	1-5, 8-10, 13 6, 7, 11, 12
X Y	JP 2000-44904 A (日東電工株式会社) 2000.02.15, 特に【特許請求の範囲】、第【0005】段落、第【0045】～【0049】段落、第【0031】段落 (ファミリーなし)	1, 3-5, 10, 13 2, 6-9, 11, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.10.02

国際調査報告の発送日

05.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P 11-12167 A (日東電工株式会社) 1999.01.19, 特に【特許請求の範囲】、第【0001】段落、第【0020】段 落、第【0026】段落、第【0040】段落、第【0046】段 落 (ファミリーなし)	1, 3-5, 10, 13 2, 6-9, 11, 12
Y	EP 913158 A1 (PERMATEC TECHNOLOGIE AG) 1999.05. 06, 特に第【0044】段落、第7頁第27行, Claims & J P 11-152224 A & US 6231885 B1	2, 6-10
Y	J P 8-143458 A (積水化学工業株式会社) 1996.06.0 4, 特に【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	10-12
Y	J P 9-110681 A (積水化学工業株式会社) 1997.04.2 8, 特に【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	10-12
Y	J P 9-301854 A (積水化学工業株式会社) 1997.11.2 5, 特に第【0003】段落 (ファミリーなし)	10-12